

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Bicaprox 150 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg bikalutamida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

- svaka tableta od 150 mg bikalutamida sadrži 188,0 mg laktoza hidrata.

Za cjelovit popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložene tablete.

Bicaprox 150 mg filmom obložene tablete su bijele, okrugle, bikonveksne, promjera 10,5 mm i zarezane s jedne strane.

Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Bicaprox 150 mg se može koristiti samostalno ili kao adjuvantna terapija radikalnoj prostatektomiji odnosno zračenju kod odraslih bolesnika s lokalno uznapredovalim karcinomom prostate kod kojih postoji visoki rizik za progresiju bolesti (vidjeti dio 5.1).

Bicaprox 150 mg je također indiciran za liječenje odraslih bolesnika s lokalno uznapredovalim karcinomom prostate, bez metastaza, kod kojih se procijeni da kirurška kastracija ili neka druga medicinska intervencija nije primjerena ili prihvatljiva.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Odrasli muškarci, uključujući i starije bolesnike: jedna tableta od 150 mg jednom dnevno

Liječenje bikalutamidom treba trajati neprekidno najmanje 2 godine ili do pojave progresije bolesti.

Pedijatrijska populacija

Bicaprox je kontraindiciran za primjenu u djece.

Oštećenje funkcije bubrega:

Nije potrebna prilagodba doze za bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre:

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre. U bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre može doći do nakupljanja lijeka (vidjeti dio 4.4).

Način primjene

Kroz usta.

Tabletu treba progutati cijelu s tekućinom, neovisno o obroku.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Bicaprox je kontraindiciran za primjenu u žena i djece (vidjeti dio 4.6).

Istodobna primjena terfenadina, astemizola ili cisaprida s Bicaproksom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Početak liječenja mora biti pod nadzorom liječnika specijaliste.

Bikalutamid se opsežno metabolizira u jetri. Podaci upućuju na to da njegova eliminacija može biti sporija u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, što može dovesti do povećanog nakupljanja bikalutamida u organizmu. Iz tog razloga bikalutamid se mora koristiti oprezno u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre.

Zbog mogućih jetrenih promjena treba razmotriti povremeno ispitivanje funkcije jetre. Za očekivati je da će se većina promjena pojaviti unutar prvih 6 mjeseci od početka terapije bikalutamidom.

Teške jetrene promjene i zatajenje jetre rijetko su zabilježene tijekom primjene bikalutamida, a zabilježeni su i smrtni ishodi (vidjeti dio 4.8). Ukoliko su jetrene promjene teške, terapija bikalutamidom mora se prekinuti.

U bolesnika u kojih postoji objektivno napredovanje bolesti uz porast PSA, treba razmotriti prekid terapije bikalutamidom.

Bikalutamid inhibira citokrom P450 (CYP 3A4), zbog čega je potreban oprez kada se primjenjuje s lijekovima koji se pretežno metaboliziraju putem citokroma CYP 3A4 (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Deprivacijska androgenska terapija može produljiti QT interval.

U bolesnika s anamnezom produljenog QT intervala ili čimbenicima rizika za produljenje QT intervala te u bolesnika koji istodobno uzimaju lijekove koji bi mogli produljiti QT interval (vidjeti dio 4.5), liječnici trebaju temeljito procijeniti omjer koristi i rizika uključujući i potencijal za *Torsades de pointes* prije primjene Bicaproxa.

Antiandrogena terapija može uzrokovati morfološke promjene spermija. Iako učinak bikalutamida na morfologiju spermija nije ispitan, a takve promjene nisu zabilježene niti kod pacijenata koji su primali bikalutamid, bolesnici i/ili njihove partnerice trebaju koristiti odgovarajuću kontracepciju tijekom terapije i 130 dana nakon prekida terapije bikalutamidom.

Potenciranje antikoagulacijskog učinka kumarina zabilježeno je u bolesnika koji su primali istodobno i terapiju bikalutamidom, što može rezultirati produljenjem protrombinskog vremena (PV) i povećanjem međunarodnog normaliziranog omjera (INR). Neki slučajevi bili su povezani s rizikom od krvarenja. Treba pažljivo pratiti PV/INR i razmotriti prilagodbu doze antikoagulansa (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Bicaprox sadrži laktozu.

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

In vitro studije pokazale su da je R-enantiomer bikalutamida inhibitor enzima CYP 3A4 s manjim inhibitornim učinkom na aktivnost CYP 2C9, 2C19 i 2D6.

Iako klinička ispitivanja u kojima je antipirin korišten kao marker aktivnosti citokroma P450 (CYP) nisu pokazala potencijal za interakciju s bikalutamidom, istodobna primjena bikalutamida i midazolama tijekom 28 dana povećala je površinu ispod krivulje (AUC) za midazolam za do 80%. Ovakvo povećanje može biti od značaja za lijekove s uskim terapijskim indeksom.

Istodobna primjena terfenadina, astemizola i cisaprida je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Potreban je oprez kod istodobne primjene bikalutamida s lijekovima kao što su ciklosporin i blokatori kalcijevih kanala. Za ove lijekove će možda biti potrebno smanjenje doze, posebice u slučaju pojave pojačanog djelovanja ili nuspojave lijeka. Pri istodobnoj primjeni ciklosporina i bikalutamida potrebno je pratiti koncentraciju ciklosporina u plazmi i kliničko stanje bolesnika, osobito na početku ili nakon prekida liječenja bikalutamidom.

Potreban je oprez pri davanju bikalutamida s lijekovima koji mogu inhibirati oksidaciju, kao što su npr. cimetidin i ketokonazol. Teoretski, to može dovesti do povećanih koncentracija bikalutamida u plazmi i povećati pojavu nuspojava.

In vitro studije su pokazale da bikalutamid može istisnuti kumarinski antikoagulans varfarin s njegovih veznih mjesta na proteinima plazme. Zabilježena su izvješća o povećanom učinku varfarina i ostalih kumarinskih antikoagulansa kada se primjenjuju istodobno s bikalutamidom. Stoga se preporučuje pažljivo nadzirati PV/INR i razmotriti prilagodbu doze antikoagulansa u bolesnika koji istodobno primaju kumarinske antikoagulanse i bikalutamid (vidjeti dio 4.4 i 4.8).

Budući da liječenje deprivacijskom androgenskom terapijom može produljiti QT interval, potrebno je pažljivo procijeniti učinak istodobne primjene lijeka Bicaprox i lijekova poznatih po učinku produljenja QT intervala ili onih koji mogu prouzročiti *Torsades de pointes*, kao što su antiaritmici skupine IA (npr. kinidin, dizopiramid) ili skupine III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moksifloksacin, antipsihotici i drugi (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija

Bolesnici i/ili njihove partnerice trebaju koristiti odgovarajuća kontraceptivna sredstva tijekom liječenja i do 130 dana nakon prekida liječenja bikalutamidom.

Trudnoća

Bikalutamid je kontraindiciran u žena i ne smije se primjenjivati u trudnica (vidjeti dio 4.3.).

Dojenje

Bikalutamid je kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3.).

Plodnost

Reverzibilno oštećenje muške plodnosti zabilježeno je u ispitivanjima na životinjama (vidjeti dio 5.3). Kod muškaraca treba očekivati razdoblje smanjene plodnosti ili neplodnosti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Liječenje bikalutamidom ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, treba napomenuti da se ponekad može pojaviti somnolencija. Svaki bolesnik koji je imao navedenu nuspojavu mora biti posebno oprezan pri upravljanju vozilima ili strojevima.

4.8 Nuspojave

U ovom poglavlju, učestalost nuspojava je klasificirana na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Često	Anemija
Poremećaji imunološkog sustava	Manje često	Preosjetljivost, angioedem i urtikarija
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	Smanjeni apetit
Psihijatrijski poremećaji	Često	Smanjeni libido Depresija
Poremećaji živčanog sustava	Često	Omaglica Somnolencija
Srčani poremećaji	Nepoznato	Produljenje QT intervala (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5)
Krvožilni poremećaji	Često	Naleti vrućine
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Manje često	Intersticijska bolest pluća ⁵ (prijavljeni su smrtni ishodi).
Poremećaji probavnog sustava	Često	Bol u abdomenu Konstipacija Dispepsija Flatulencija Mučnina
Poremećaji jetre i žuči	Često Rijetko	Hepatotoksičnost, žutica, Hipertransaminazemija ¹ Zatajenje jetre ⁴ (prijavljeni su smrtni ishodi).
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često Često Rijetko	Osip Alopecija Hirzutizam/ponovni rast kose Suha koža ³ Pruritus Reakcija fotoosjetljivosti
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Često	Hematurija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Vrlo često Često	Ginekomastija i osjetljivost grudi ² Eretilna disfunkcija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često Često	Astenija Bol u prsištu Edemi
Pretrage	Često	Povećanje tjelesne težine

¹ Jetrene promjene su u rijetkim slučajevima teške i često su bile prolazne te su se poboljšavale ili razrješavale nastavkom terapije ili prestankom uzimanja lijeka.

² Većina bolesnika koji primaju bikalutamid 150 mg kao monoterapiju imaju ginekomastiju i/ili bol u dojčkama. U studijama su se ti simptomi smatrali teškima u 5% bolesnika. Ginekomastija se ne mora u svim slučajevima razriješiti spontano s prestankom uzimanja lijeka, poglavito nakon dugotrajnog liječenja.

³ Zbog konvencija kodiranja korištenih u studijama iz EPC programa, prijavljeni štetni događaji „suhe kože“ su prema COSTART terminologiji bili kodirani pod termin „osip“. Zbog toga nije moguće odrediti posebnu kategoriju učestalosti za bikalutamid 150 mg, međutim pretpostavlja se da je učestalost ista kao i za dozu od 50 mg

⁴ Uvršteno kao nuspojava nakon provedene analize podataka o primjeni lijeka nakon stavljanja u promet. Učestalost je utvrđena prema incidenciji prijavljenih štetnih događaja zatajenja jetre u skupini ispitanika koji su dobivali bikalutamid u otvorenim ispitivanjima EPC programa za dozu od 150 mg (EPC, skraćeno od engl. Early Prostate Cancer Programme).

⁵ Uvršteno kao nuspojava nakon provedene analize podataka o primjeni lijeka nakon stavljanja u promet. Učestalost je utvrđena prema incidenciji štetnih događaja intersticijske pneumonije u randomiziranom periodu liječenja u ispitivanjima EPC programa za dozu od 150 mg (EPC, skraćeno od engl. Early Prostate Cancer Programme).

Produženje PV/INR-a: Zabilježeni su slučajevi interakcija kumarinskih antikoagulanasa s bikalutamidom tijekom postmarketinškog praćenja (vidjeti dio 4.4 i 4.5).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka.

Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Nema iskustva s predoziranje u ljudi. Ne postoji specifični antidot. Liječenje treba biti simptomatsko. Dijaliza neće imati očekivani učinak jer se bikalutamid veže na proteine plazme u visokom postotku i ne pojavljuje se nepromijenjen u mokraći. Indicirane su opće potporne mjere, uključujući česti nadzor vitalnih funkcija.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: endokrina terapija; anti-androgeni
ATK oznaka: L02BB03.

Bikalutamid je nesteroidni anti-androgen bez drugih endokrinih učinaka. Veže se na androgene receptore normalnog ili divljeg tipa bez aktivacije ekspresije gena i na taj način inhibira stvaranje androgena. Regresija tumora prostate rezultat je ove inhibicije. Klinički, prekid terapije bikalutamidom može rezultirati tzv. „antiandrogenskim sindromom sustezanja“ u nekih bolesnika.

Bikalutamid 150 mg je ispitan u liječenju bolesnika s lokaliziranim (T1-T2, N0 ili NX, M0) ili lokalno uznapredovalim (T3-T4, bilo koji N, M0; T1-T2, N+, M0) karcinomom prostate bez metastaza kombiniranom analizom triju placebom kontroliranih dvostruko-slijepih studija na 8113 bolesnika. Bolesnicima je bikalutamid davan kao promptna hormonska terapija ili kao adjuvantni lijek uz radikalnu prostatektomiju ili zračenje (prije svega perkutana radioterapija x-zrakama). Uz medijan praćenja bolesnika od 9,7 godina, u 36,6% bolesnika koji su primali

bikalutamid, odnosno 38,17 % bolesnika koji su primali placebo, objektivno se pokazalo napredovanje bolesti.

Smanjenje rizika od objektivnog napredovanja bolesti uočeno je u većini skupina bolesnika, ali je bilo najizrazitije u onim skupinama koje su imale najveći rizik od napredovanja bolesti. Liječnik može, stoga, donijeti odluku da je za bolesnike s niskim rizikom od napredovanja bolesti, poglavito za one koji su podvrgnuti radikalnoj prostatektomiji, najbolje odgoditi hormonsku terapiju dok se ne pojave znaci napredovanja bolesti.

Nije primijećena razlika u stopi ukupnog preživljenja pri medijanu praćenja od 9,7 godina. Smrtnost je iznosila 31,4% (HR= 1.01; 95% CI 0,94 do 1,09). Neki trendovi očitivali su se, međutim, u eksploratornim analizama podskupina.

U tablicama su sažeti podaci o preživljenju bez progresije bolesti i ukupnome preživljenju za bolesnike s lokalno uznapredovalom bolesti, temeljeni na Kaplan-Meierovoj procjeni.

Tablica 1. Udio bolesnika s lokalno uznapredovalom bolesti s progresijom bolesti tijekom vremena po terapijskim podskupinama

Analizirana populacija	Liječenje	Događaji (%) nakon 3 godine	Događaji (%) nakon 5 godina	Događaji (%) nakon 7 godina	Događaji (%) nakon 10 godina
Dugoročna ambulanta opservacija (n=657)	Bikalutamid 150 mg	19,7%	36,3%	52,1%	73,2%
	Placebo	39,8%	59,7%	70,7%	79,1%
Radioterapija (n=305)	Bikalutamid 150 mg	13,9%	33,0%	42,1%	62,7%
	Placebo	30,7%	49,4%	58,6%	72,2%
Radikalna prostatektomija (n=1719)	Bikalutamid 150 mg	7,5%	14,4%	19,8%	29,9%
	Placebo	11,7%	19,4%	23,2%	30,9%

Tablica 2. Ukupno preživljenje u bolesnika s lokalno uznapredovalom bolesti po terapijskim podskupinama

Analizirana populacija	Liječenje	Događaji (%) nakon 3 godine	Događaji (%) nakon 5 godina	Događaji (%) nakon 7 godina	Događaji (%) nakon 10 godina
Dugoročna ambulanta opservacija (n=657)	Bikalutamid 150 mg	14.2%	29.4%	42.2%	65.0%
	placebo	17.0%	36.4%	53.7%	67.5%
Radioterapija (n=305)	Bikalutamid 150 mg	8.2%	20.9%	30.0%	48.5%

	placebo	12.6%	23.1%	38.1%	53.3%
Radikalna prostatektomija (n=1719)	Bikalutamid 150 mg	4.6%	10.0%	14.6%	22.4%
	placebo	4.2%	8.7%	12.6%	20.2%

U bolesnika s lokaliziranom bolešću koji su primali samo bikalutamid, nije bilo značajne razlike u preživljenju bez progresije bolesti. Nije bilo značajne razlike u ukupnom preživljenju kod bolesnika s lokaliziranom bolešću koji su primali bikalutamid kao adjuvantnu terapiju, uz radioterapiju (HR= 0,98; 95% CI 0,80 do 1,20) ili radikalnu prostatektomiju (HR= 1,03; 95% CI 0,85 do 1,25). U bolesnika s lokaliziranom bolešću, koji bi u drugim okolnostima bili samo dugoročno praćeni, uočen je također trend smanjenja stope preživljenja u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (HR= 1,15; 95% CI 1,00 do 1,32). S obzirom na to, profil odnosa koristi i rizika za primjenu bikalutamida nije povoljan u skupini bolesnika s lokaliziranom bolešću.

U zasebnome programu, dokazana je djelotvornost bikalutamida 150 mg u liječenju bolesnika s lokalno uznapredovalim karcinomom prostate bez metastaza, kojima je kastracija indicirana kao prva terapijska metoda, u kombiniranoj analizi dviju studija s 480 bolesnika s karcinomom prostate bez metastaza (M0) koji prethodno nisu bili liječeni. Uz stopu smrtnosti od 56% i medijan praćenja od 6,3 godina nije bilo značajne razlike u preživljenju između skupine koja je primala bikalutamid i skupine koja je podvrgnuta kastraciji (omjer rizika = 1,05, [CI 0,81 do 1,36]). O ekvivalentnosti dvaju načina liječenja nije se, međutim, moglo zaključivati statistički.

U kombiniranoj analizi rezultata dviju studija s 805 prethodno neliječenih bolesnika čija je bolest metastazirala (M1), uz stopu smrtnosti od 43%, bikalutamid 150 mg pokazao je manju učinkovitost nego kastracija glede vremena preživljenja (omjer rizika = 1,30 [CI 1,04 do 1,65]), s numeričkom razlikom u procjeni vremena do smrti od 42 dana (6 tjedana) iznad medijana vremena preživljenja od 2 godine.

Bikalutamid je racemat s antiandrogenom aktivnošću koja je gotovo isključivo povezana s (R)-enantiomerom.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Bikalutamid se nakon oralne primjene dobro apsorbira. Nema dokaza klinički značajnog utjecaja hrane na bioraspodjelu.

(S)-enantiomer se brzo izlučuje iz organizma, u odnosu na (R)-enantiomer, čije poluvrijeme eliminacije iz plazme iznosi otprilike 1 tjedan.

Nakupljanje (R)-enantiomera u plazmi deset puta je veće pri svakodnevnoj primjeni bikalutamida 150 mg, što je posljedica njegova dugog poluvremena.

Kod doziranja od 150 mg bikalutamida dnevno, primijećena koncentracija (R)-enantiomera u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je približno 22 µg/ml. U

stanju dinamičke ravnoteže na predominantni (R)-enantiomer otpada 99% ukupnih enantiomera u cirkuliraciji.

Na farmakokinetiku (R)-enantiomera ne utječu dob, oštećenje funkcije bubrega niti blago do umjereno oštećenje funkcije jetre. Postoje dokazi da se (R)-enantiomer sporije eliminira iz plazme u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

Bikalutamid se u velikoj mjeri veže za proteine plazme (racemat 96%, (R)-enantiomer >99%) i ekstenzivno metabolizira (oksidacijom i glukuronidacijom). Njegovi metaboliti eliminiraju se putem bubrega i žuči u približno jednakim udjelima.

U jednom kliničkom ispitivanju prosječna koncentracija (R)-bikalutamida u sjemenu muškaraca koji su primali bikalutamid u dozi od 150 mg bila je 4,9 µg/ml. Količina bikalutamida koja bi se potencijalno mogla prenijeti partnerici tijekom spolnog odnosa je mala i iznosi otprilike 0,3 µg/kg. To je ispod razine koja je potrebna za induciranje promjena na okotu laboratorijskih životinja.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Bikalutamid je snažan antiandrogen i na životinjskim modelima pokazao je indukciju oksidaza mješovitih funkcija. Promjene na ciljnim organima, uključujući induciranje tumora (Leydigove stanice, štitnjača, jetra) na životinjskim modelima povezane su s tim aktivnostima. Induciranje enzima nije primijećeno u ljudi i smatra se da niti jedan od tih nalaza nema značaja za liječenje bolesnika s karcinomom prostate.

Atrofija sjemenih kanalića očekivani je učinak razreda antiandrogena i primijećen je kod svih ispitivanih vrsta. Atrofija testisa i negativni učinci na plodnost mužjaka bili su reverzibilni u ispitivanjima na štakorima i psima u trajanju od 6 odnosno 12 mjeseci u dozama relevantnima za primjenu u ljudi, a oporavak se pojavio nakon 4 odnosno 6 mjeseci.

U dozama relevantnima za primjenu u ljudi, zabilježeni su negativni učinci na plodnost štakora nakon 11 tjedana doziranja, ali je oporavak zapažen nakon 7 tjedana bez doze.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

laktoza hidrat
povidone K- 25
natrijev škroboglikolat, vrst A
magnezijev stearat

Ovojnica tablete:

Opadry OY-S-9622 koji sadrži:
hipromelozu 5 CP (E464)
titanijev dioksid (E171)
propilenglikol

6.2 Inkompatibilnosti

Nema.

6.3 Rok valjanosti

4 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

28 (2x14) filmom obloženih tableta u blisteru (PVC/PVDC//Al), u kutiji

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Altamedics d.o.o.

Vrbani 4

10 110 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-743859437

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

07. siječnja 2011./15. ožujka 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Travanj 2020.